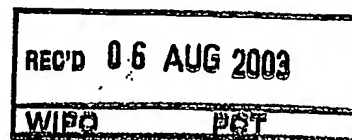


# 证 明



本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003 05 16

申 请 号： 03 1 17026.9

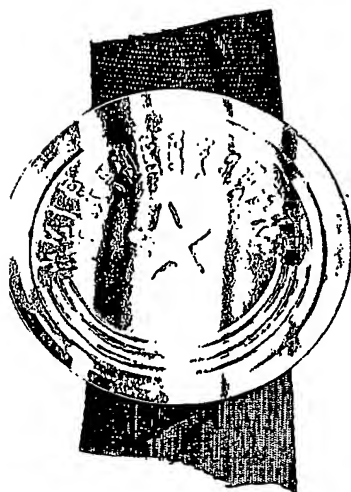
申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 手性氨基醇配体应用于端炔对含氟烷基芳基酮的不对称加成的方法

申 请 人： 中国科学院上海有机化学研究所

发明人或设计人： 姜标； 司玉贵

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



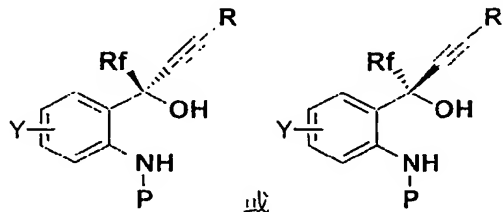
中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王 景 川

2003 年 7 月 14 日

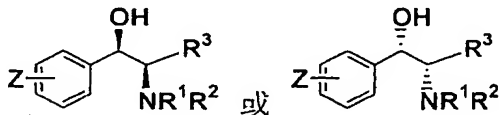
# 权 利 要 求 书

1. 手性氨基醇配体在不对称合成中的应用, 其特征是用作合成如下结构手性化合物的催化剂:



其中 P 是 H 或氨基保护基, Rf 是含氟烷基, R 是三烷基硅基、烷基、环烷基或者芳基, Y 代表苯环上邻、间或对位的单取代或二取代, Y 是 H、吸电子基团或推电子基团;

所述的手性氨基醇配体是 (1R, 2R)-2-N,N-取代氨基-1-取代苯基-1-乙醇或其对映体 (1S, 2S)-2-N,N-取代氨基-1-取代苯基-1-乙醇:



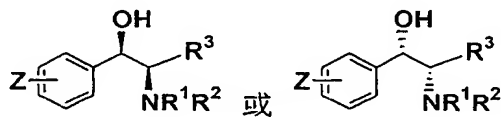
其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 是氨基保护基,

R<sup>3</sup> 是烷基, 烷氧基取代的烷基或硅氧基取代的烷基、酯基、羧基、羟甲基、环烷基、芳基或 CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, 其中 R<sup>4</sup> 为氧保护基;

Z 代表苯环上邻、间或对位的单取代或二取代, Z 是 H、吸电子基团或推电子基团;

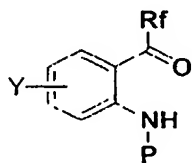
2. 如权利要求 1 所述, 其特征是包括如下步骤:

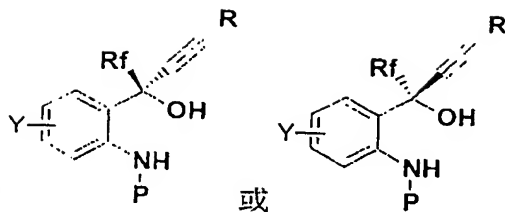
(a) 将手性配体 (1R, 2R)-2-N,N-取代氨基-1-取代苯基-1-乙醇或其对映体, 具有如下结构



其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>; Z 如权利要求 1 所述

(b) 加入有如下结构的底物进行反应





得到相应的

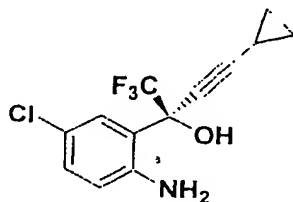
或

式中 P、Rf、Y 如权利要求 1 所述。

3. 如权利要求 1 或 2 所述,其特征是所述的氨基保护基包括烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或 N-三烷基硅基保护基,  
所述的氧保护基包括烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或 O-三烷基硅基保护基,所述的烷基或苄基上的取代基包括苯基、萘基、卤代、硝基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 羟基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 羟烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 烷氧基、CN,  
所述的吸电子基团为卤代、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> 或者 AcO,  
所述的推电子基团为烷氧基、OH、Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、Et<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、PhCH<sub>2</sub>OCO、NH<sub>2</sub>、烷基。
4. 如权利要求 1 或 2 所述,其特征是所述的氨基保护基为 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的取代烷基、苄基、取代苄基或 N-三烷基硅基保护基;  
所述的氧保护基是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的取代烷基、苄基、取代苄基或 O-三烷基硅基保护基;  
所述的推电子基团为 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的烷氧基、OH、Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、Et<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、PhCH<sub>2</sub>OCO、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的烷基。  
R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷氧基取代的烷基或硅氧基取代的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 酯基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 羧基、羟甲基、C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 环烷基、芳基或 CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的取代烷基、苄基、取代苄基或 O-三烷基硅基保护基;  
Rf 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的含氟烷基;  
所述的烷基或苄基上的取代基为苯基、萘基、卤代、硝基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 羟基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 羟烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 烷氧基、CN;  
R 是三烷基硅基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 的环烷基或者芳基。
5. 如权利要求 1 或 2 所述,其特征是所述的氨基保护基为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的取代烷基、苄基、取代苄基或 N-三烷基硅基保护基;  
所述的氧保护基是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的取代烷基、苄基、取代苄基或 O-三烷基硅基保护基;  
所述的推电子基团为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的烷氧基、OH、Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、Et<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、PhCH<sub>2</sub>OCO、NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的烷基。  
R<sup>3</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基取代的烷基或硅氧基取代的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 酯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 羧基、羟甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 环烷基、芳基或 CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的取代烷基、苄基、取代苄基或 O-三烷基硅基保护基;  
Rf 是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的含氟烷基;  
所述的烷基或苄基上的取代基为苯基、萘基、卤代、硝基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 羟基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 羟烷基、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 烷氧基、CN;  
R 是三烷基硅基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 的烷基、环丙烷基或者芳基;;

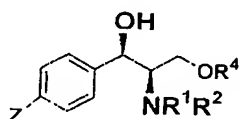
6. 如权利要求 1 或 2 所述, 其特征是反应后加入质子源淬灭反应, 分离得到产物, 手性配体通过碱中和水相再萃取进行回收使用。

7. 如权利要求 1 或 2 所述, 其特征是用于合成如下结构手性化合物



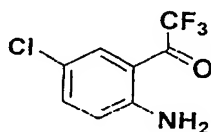
包括如下步骤:

(a) 将手性配体 (1R, 2R)-2-*N,N*-取代氨基-1-(4-取代苯基)-1-乙醇, 具有如下结构



其中  $R^1, R^2$  是氨基保护基,  $R^4$  是氧保护基; Z 是 H, Cl, Br,  $CH_3SO_2$  或者  $NO_2$ ; 与端炔以及 Zn(II) 盐或 Cu 盐混合于有机溶剂中, 所述的端炔为  $H-C\equiv C-R$ , R 如前所述, 再加入有机碱;

(b) 加入有如下结构的底物



(c) 加入质子源淬灭反应;

(d) 分离得到产物, 水相碱中和回收配体。

8. 如权利要求 1 或 2 所述, 其特征是金属盐、有机碱、配体与底物三氟甲基酮的反应摩尔配比为 0.1~3: 1-4: 0.1-3: 1;

9. 如权利要求 1 或 2 所述, 其特征是所述的金属盐为包括  $ZnCl_2$ ,  $ZnBr_2$ ,  $ZnF_2$ ,  $ZnI_2$ ,  $Zn(OTf)_2$ ,  $Zn(SO_3CF_2H)_2$ ,  $CuCl_2$ ,  $CuBr_2$ ,  $Cu(OTf)_2$ ,  $CuCl$ ,  $CuBr$ ,  $Cu(OTf)$ ,  $CuI$  在内的 Zn(II) 或 Cu 盐中的一种, 所述有机碱为 N 原子上含有孤对电子的胺。

# 说明书

手性氨基醇配体应用于端炔对含氟烷基芳基酮的不对称加成的方法

## 技术领域

本发明涉及一种手性配体用于端炔对含氟烷基芳基酮的不对称加成的方法。

## 背景技术

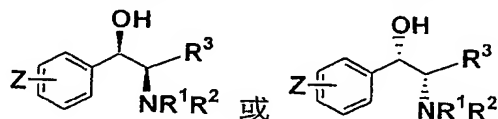
人体免疫系统缺陷病毒(HIV, Human immunodeficiency virus)易发生突变,这会导致耐药性的产生。众所周知,已经有一些转移酶抑制剂药物被发现且用于HIV及类似病的治疗,比如 azidothymidine or AZT。Efavirenz (Sustiva<sup>TM</sup>), DPC 961 和 DPC 083 是第二代 HIV 非核苷类转移酶抑制剂(NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors), 其中 Efavirenz (Sustiva<sup>TM</sup>)已经上市。DPC-961 和 DPC 083 目前正在临床测试(*Journal of Medicinal Chemistry* vol.43, NO.10, 2000, 2019-2030)。

已经有些方法被用于 Efavirenz (Sustiva<sup>TM</sup>)的合成(*Angew. Chem. Int. Ed.* no. 5, 1999, 711-713; *Journal of Organic Chemistry* vol.63, no.23, 1998, 8536-8543)。这些已经报道合成 Efavirenz (Sustiva<sup>TM</sup>)的方法中需使用大大过量的手性配体和大过量的强碱(lithium alkyl 和 LHMDs), 且反应需在零下 50 度进行,条件苛刻,不易工业化。本发明涉及一种新的手性配体及其用于端炔对含氟烷基芳基酮的不对称加成的用途。该工艺用于构建 Efavirenz (Sustiva<sup>TM</sup>)的季碳手性中心,产物的高光学活性及非常温和的反应条件使该工艺具有很好的工业化前景。

## 发明内容

本发明要解决的问题是提供手性氨基醇配体用于端炔对含氟烷基芳基酮的不对称加成的方法,产物的高光学活性及非常温和的反应条件使该工艺具有很好的工业化前景。尤其是用于直接合成光学活性的 Efavirenz (Sustiva<sup>TM</sup>)的前体的工艺的应用,即通过手性配体氨基醇参与的炔铜或炔锌对三氟甲基芳基酮中间体的不对称加成而生成产物叔醇,该化合物经简便的转化即生成产物 HIV 转移酶抑制剂药物 Efavirenz (Sustiva<sup>TM</sup>)。

本发明提供了一类手性氨基醇配体的应用用于端炔对含氟烷基芳基酮的不对称加成的方法。具体来说,涉及如下结构的手性氨基醇配体, (1R,2R)-2-*N,N*-取代氨基-1-取代苯基-1-乙醇或其对映体(1S,2S)-2-*N,N*-取代氨基-1-取代苯基-1-乙醇,用于端炔对含氟烷基芳基酮的不对称加成的方法:



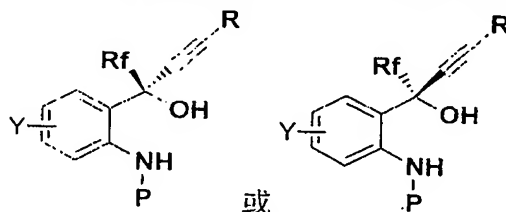
其中  $R^1, R^2$  是氨基保护基,  
 $R^3$  是烷基, 烷氧基取代的烷基、硅氧基取代的烷基、酯基、羧基、羟甲基、环烷基、芳基或  $CH_2OR^4$ 。所述的烷基, 烷氧基取代的烷基、硅氧基取代的烷基、酯基、羧基推荐为  $C_1 \sim C_{20}$  的, 进一步推荐为  $C_1 \sim C_4$  的; 环烷基推荐为  $C_3 \sim C_{20}$

的, 进一步推荐为环丙烷。推荐  $R^3$  为  $CH_2OR^4$ , 其中  $R^4$  为氧保护基。所述的芳基推荐为苯基。

Z 代表苯环上邻、间或对位的单取代或二取代, Z 是 H、吸电子基团或推电子基团, 所述的吸电子基团推荐为卤代、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $CH_3SO_2$ 、 $CH_3CH_2SO_2$  或者  $AcO$ , 所述的推电子基团推荐为烷氧基尤其是  $C_1 \sim C_{20}$  的烷氧基 (例如  $C_1 \sim C_4$  的烷氧基)、 $OH$ 、 $Me_2NCH_2CH_2O$ 、 $Et_2NCH_2CH_2O$ 、 $PhCH_2OCO$ 、 $NH_2$ 、烷基尤其是  $C_1 \sim C_{20}$  的烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基), 进一步推荐 Z 为 H、F、Cl、Br、I、 $CH_3SO_2$ 、 $OH$ 、 $PhCH_2O$ 、 $AcO$ 、 $MeO$ 、 $EtO$ 、 $Me_2NCH_2CH_2O$ 、 $Et_2NCH_2CH_2O$ 、 $PhCH_2OCO$ 、*t*-Bu、*i*-Pr、 $NH_2$ 、or  $NO_2$ 。尤其推荐 Z 为 H、Cl、Br、 $CH_3SO_2$  或者  $NO_2$ 。

推荐  $R^1$ 、 $R^2 = Me$ ;  $Z = NO_2$ , 进一步推荐  $R^1 = R^2 = Me$ ;  $Z = NO_2$ ;  $R^3 = t$ -Butyloxymethyl 尤其推荐  $R^1$ 、 $R^2 = Me$ ;  $Z = NO_2$ ;  $R^3 = t$ -Butyldimethylsilyloxymethyl 或 Triphenylmethyloxymethyl

上述手性氨基醇配体用作不对称合成具有如下结构化合物的催化剂, 得到



相应的

或

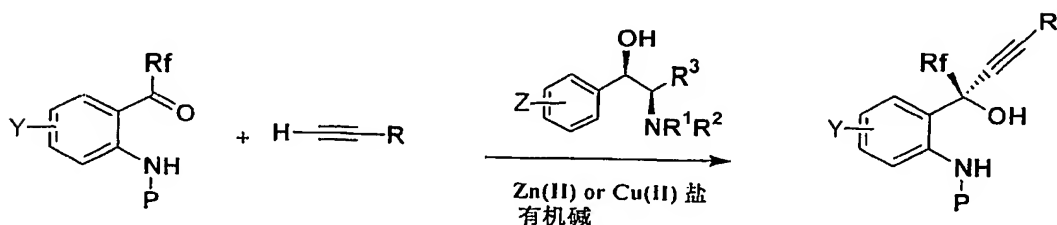
式中 Y 代表苯环上邻、间或对位的单取代或二取代, Y 是 H、吸电子基团或推电子基团, 所述的吸电子基团推荐为卤代、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $CH_3SO_2$ 、 $CH_3CH_2SO_2$  或者  $AcO$ , 所述的推电子基团推荐为烷氧基尤其是  $C_1 \sim C_{20}$  的烷氧基 (例如  $C_1 \sim C_4$  的烷氧基)、 $OH$ 、 $Me_2NCH_2CH_2O$ 、 $Et_2NCH_2CH_2O$ 、 $PhCH_2OCO$ 、 $NH_2$ 、烷基尤其是  $C_1 \sim C_{20}$  的烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基), 进一步推荐 Y 为 H、Cl、Br、 $CH_3SO_2$ 、 $CH_3CH_2SO_2$ 、 $NO_2$  或者 F, 尤其推荐 Y 为 Cl 或者 F。

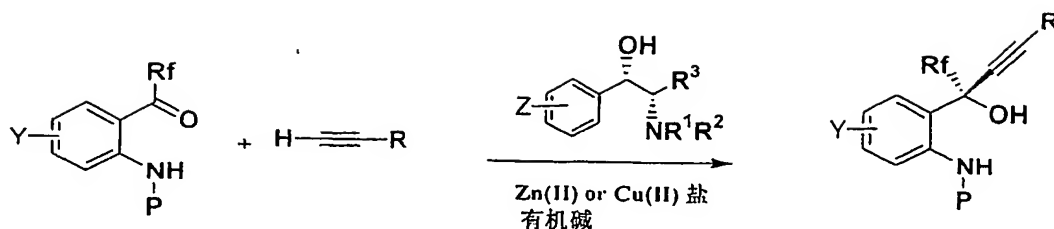
P 是 H 或者氨基保护基,

$R_f$  是含氟烷基, 推荐为  $C_1 \sim C_{20}$  的含氟烷基, 进一步推荐为  $C_1 \sim C_4$  的含氟烷基,

R 是一烷基硅基, 芳基、烷基或者环烷基, 推荐为  $C_1 \sim C_{20}$  的烷基或环烷基, 进一步推荐为  $C_1 \sim C_4$  的烷基或环丙烷, 所述的芳基推荐为苯基、萘基、取代苯基、含 N、S 或 O 的杂芳基例如吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡喃基等;

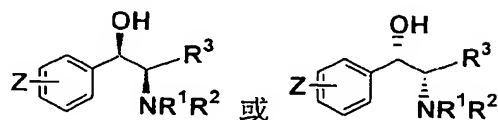
反应式例如下:





包括如下步骤:

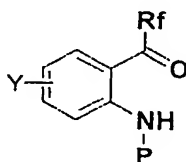
(a) 将手性配体 (1R,2R)-2-*N,N*-取代氨基-1-取代苯基-1-乙醇或(1S,2S)-2-*N,N*-取代氨基-1-取代苯基-1-乙醇, 具有如下结构



其中  $R^1, R^2, R^3, Z$  如前所述;

与一种端炔以及金属盐混合于有机溶剂中, 再加入有机碱, 所述的端炔为  $H-C\equiv C-R$ ,  $R$  如前所述;

(b) 加入如下结构的底物反应得到前述产物



式中  $Y, P, Rf$  如前所述;

反应推荐加入质子源淬灭反应, 然后分离得到产物。所述的质子源推荐饱和氯化铵水溶液, 水, 稀或者浓盐酸, 或者柠檬酸水溶液。

上述方法中配体与底物含氟烷基芳基酮的反应摩尔配比推荐为 0.1-3:1, 进一步推荐为 0.5-3:1, 尤其推荐为 1.2-1.5:1。

上述方法中金属盐与底物含氟烷基芳基酮的反应摩尔配比推荐为 0.1-3:1, 进一步推荐为 0.5-3:1, 尤其推荐为 1.2-1.5:1。

上述方法中配体与端炔的摩尔比推荐为 0.1-3:1, 进一步推荐为 0.5-3:1, 尤其推荐为 1.2-1.5:1。

上述方法中端炔与底物含氟烷基芳基酮的摩尔比推荐为 0.1-3:1, 进一步推荐为 0.5-3:1, 尤其推荐为 1.2-1.5:1。

所述的金属盐推荐为锌盐或铜盐, 进一步推荐为  $Zn(II)$  或  $Cu$  盐, 更进一步推荐为  $ZnCl_2, ZnBr_2, ZnF_2, ZnI_2, Zn(OTf)_2, Zn(SO_3CF_2H)_2, CuCl_2, CuBr_2, Cu(OTf)_2, CuCl, CuBr, CuI, CuOTf$ , 尤其推荐为  $Zn(OTf)_2$  或者  $Zn(SO_3CF_2H)_2$ 。

有机碱推荐为氮原子上含有孤对电子的胺, 进一步推荐  $MeNiPr_2, HNEt_2, NiPr_3, Pyridine, piperidine, EtNiPr_2, NBU_3, NEt_3$ , 尤其推荐为  $NEt_3$ 。

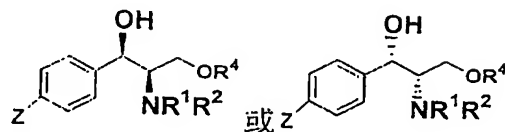
有机碱与底物含氟烷基芳基酮的反应摩尔配比 1-4:1, 推荐为 3:1

上述方法中有机溶剂推荐为非质子性溶剂或醚, 进一步推荐为 THF, dioxane,  $Et_2O$ , benzene, DME, toluene, n-hexane, and cyclohexane 或者它们的混合物, 尤其

推荐的溶剂为甲苯。

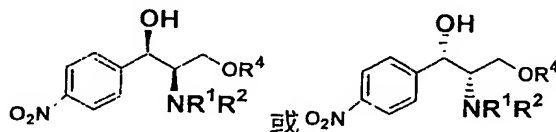
上述方法中反应温度为 0 °C 与 100 °C 之间, 推荐为 0 °C 与 50 °C, 尤其推荐反应温度为 20~40 °C。

上述方法中推荐的手性配体为如下结构的化合物:



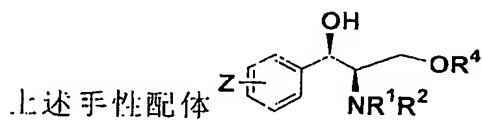
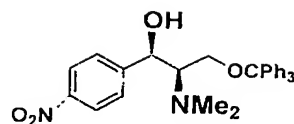
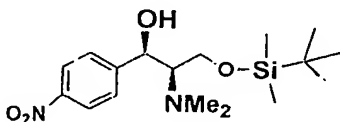
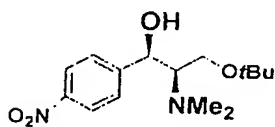
其中 R⁴ 是氧保护基, R¹, R², Z 如前所述。

进一步推荐的手性配体为如下结构的化合物:



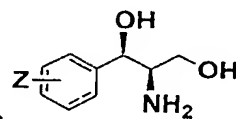
其中 R¹, R², R⁴ 如前所述, 进一步推荐 R¹ = R² = Me。

尤其推荐的手性配体为如下结构的化合物或其对映体



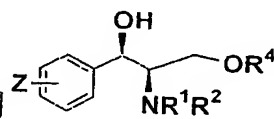
上述手性配体

或其对映体的合成以



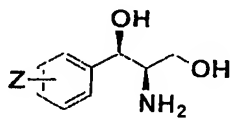
或其

对映体为原料经过常规的上保护基方法进行保护得到



或相应

的对映体。上保护基的方法参照 T. W. Greene *et al.*, *Protective groups in Organic*



Synthesis 3rd Ed. John Wiley 1999。例如

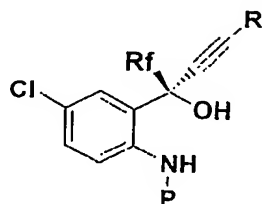
中的 2 位氨基可以在有机溶剂中先用相应的脂肪醛或芳香醛缩合再用还原剂还原实现氨基的保护, 其中还原剂例如甲酸、NaBH₄、KBH₄、LiAlH₄ 或 Pd/C 等; 或者用 R¹X 或 R²X 在有机溶剂中和碱的作用下进行氨基保护, 其中 X 为卤素; 用异丁烯在酸催化下实现端羟基的叔丁基保护, 或者用 R⁴Cl 实现端羟基的 R⁴ 保护, 得到上述配体; 上述反应条件为常规的反应条件, 所述的碱为无机碱或有机碱, 例如 K₂CO₃、Na₂CO₃、NaOH、KOH、NEt₃ 等。所述的有机溶剂例如: 醇、卤代烷烃、醚等。具体例如, 用甲醛和甲酸回流可以实现氨基双甲基保护, 用苯甲醛缩合再用 NaBH₄ 还原可



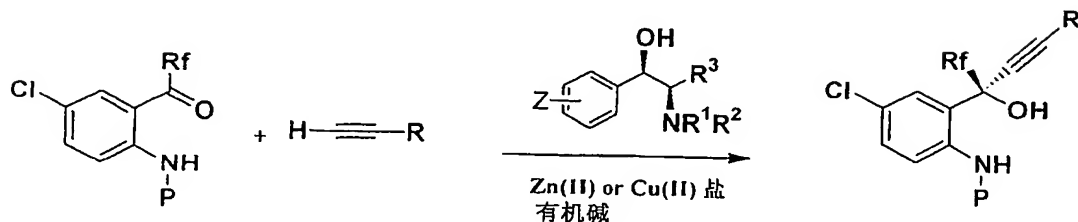
以实现氨基的苄基保护。

其他的配体可用常规方法制备或从市场上购买得到。

推荐本发明将配体用于不对称合成具有如下结构化合物的工艺:

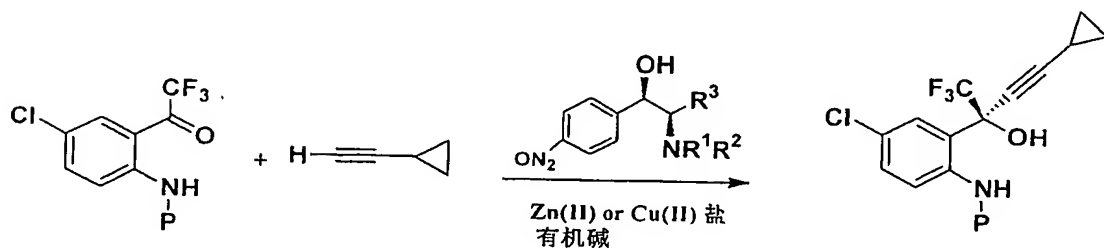


反应式如下:

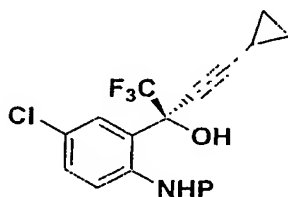


式中 P, Rf 如前所述:

进一步推荐本发明的配体用于不对称合成如下结构化合物的工艺, 反应式如下:

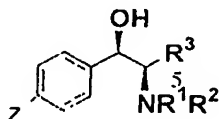


尤其推荐本发明的配体应用于合成如下结构化合物的工艺



包括如下步骤:

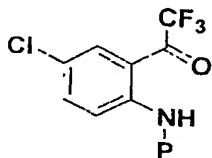
(a) 推荐在 20~40℃ 时, 将手性配体 (1R, 2R)-2-N,N-氨基取代-1-(4-取代苯基)-1-乙醇, 具有如下结构



其中  $R^1, R^2$  是氨基保护基,  $R^3$  如前所述;  $R^1, R^2$  推荐为甲基,  $R^3$  推荐为叔丁氧甲基,  $Z$  推荐为  $H, Cl, Br, CH_3SO_2$  或者  $NO_2$ ;

与端炔以及  $Zn(II)$  盐或  $Cu$  盐混合于有机溶剂中, 推荐溶于非质子性溶剂, 再加入一种有机碱, 其中端炔如前所述, 推荐为环丙基乙炔, 铜盐或二价锌盐推荐为三氟甲磺酸锌, 质子性溶剂推荐为甲苯, 有机碱推荐为三乙胺,

(b) 加入有如下结构的底物, 推荐反应 10 小时,



(c) 加入质子源淬灭反应;

(d) 分离得到产物.

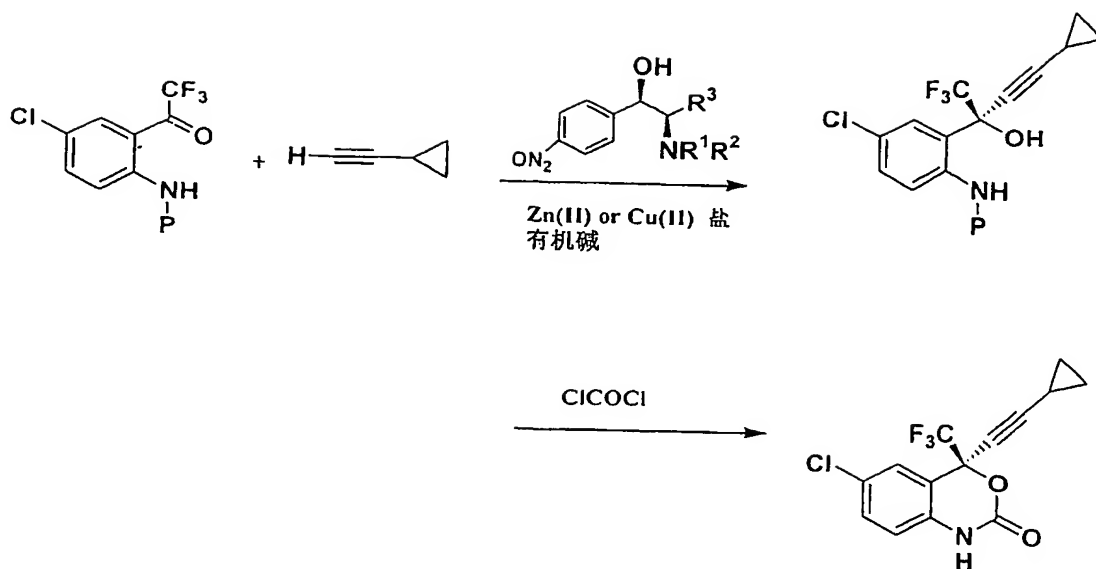
除非另外说明, 本发明所述的烷基指支链或直链的饱和脂肪碳氢官能团; 推荐烷基为 1 到 20 个碳数, 进一步推荐为 1 到 4 碳数的支链或直链的饱和脂肪碳氢官能团, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等。卤素为氟、氯、溴或碘。

本发明中,  $R^1$  和  $R^2$  是任何合适的氨基保护基包括但不限于烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或  $N$ -三烷基硅基保护基等。上述氨基保护基推荐为  $C_1$ - $C_{20}$  的烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或  $N$ -三烷基硅基保护基等。所述的烷基或苄基上的取代基推荐苯基、蔡基、卤代、硝基、 $C_1$ ~ $C_3$  羟基、 $C_1$ ~ $C_3$  羟烷基、 $C_1$ ~ $C_3$  烷氧基、 $CN$  等。 $P, R^1$  和  $R^2$  例如  $C_1$ - $C_4$  的烷基、有  $C_1$ - $C_4$  的烷基取代或无取代的苄基; 对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2,4-二氯苄基; 2,4-二甲氧基苄基; 或  $N$ -三甲基硅基保护基, 其他的氨基保护基参照 T. W. Greene *et al.*, *Protective groups in Organic Synthesis* 3rd Ed. John Wiley 1999, pp. 494-653. 推荐的氨基保护基为对甲氧基苄基。

本发明中,  $P$  是  $H$  或者任何合适的氨基保护基, 氨基保护基如上所述。

本发明中,  $R^4$  中的氧保护基是任何合适的氧保护基包括但不限于烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或  $O$ -三烷基硅基保护基等。上述氧保护基推荐为  $C_1$ - $C_{20}$  的烷基、取代烷基、苄基、取代苄基或  $O$ -三烷基硅基保护基。所述的烷基或苄基上的取代基推荐苯基、蔡基、卤代、硝基、 $C_1$ ~ $C_3$  羟基、 $C_1$ ~ $C_3$  羟烷基、 $C_1$ ~ $C_3$  烷氧基、 $CN$  等。 $R^4$  例如  $C_1$ - $C_4$  烷基、二苯甲基、叔丁基二甲基硅基、有  $C_1$ - $C_4$  烷基取代或无取代的苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、对氯苄基、2,4-二氯苄基、2,4-二甲氧基苄基对甲氧基苄基; 对硝基苄基; 对氯苄基; 2,4-二氯苄基; 2,4-二甲氧基苄基; 或叔丁基二甲基硅基保护基。其他的氧保护基参照 T. W. Greene *et al.*, *Protective groups in Organic Synthesis* 3rd Ed. John Wiley 1999, pp. 17-245. 推荐的氧保护基为叔丁基。

本发明提供的配体可进一步应用于 Sustiva 的合成, 合成方法为:



Sustiva

本发明提供了氨基醇配体参与的铜或锌对含氟烷基芳基酮中间体的不对称加成的方法，得到产物炔丙醇，ee 值高达 99%，产物的高光学活性及非常温和的反应条件以及反应中的手性配体可很方便回收重复使用，这些优点使该工艺具有很好的工业化前景。当底物为三氟甲基芳基酮时，加成产物经简便的转化即生成产物 IIIV 移酶抑制剂药物 Sustiva。

以下实施例有助于理解本专利但不限于此范围。

#### 实施例 1

(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1,3-丙二醇的制备：

参照文献 Jiang, B.; Chen, Z. L.; Tang, X. X. *Org. Lett.* 2002, 4, 3451. 合成

#### 实施例 2

(1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇的制备：

0-5 °C 下，将浓硫酸 0.8g 滴加入 (1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1,3-丙二醇 (1.8 g, 7.5mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 溶液中。保持 0-5 °C 下通入异丁烯气体一个小时。再滴加入浓硫酸 0.2g，混合物回到室温剧烈搅拌反应 5-7h 并且连续通入异丁烯气体。混合物冷到 0-5 °C 加入饱和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液。有机相干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 浓缩后重结晶纯化得配体 1.44 g (65%)。mp 100.0 – 101.3 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +23.5 (c, 1.00, CHCl<sub>3</sub>); FTIR (KBr) 3333, 2972, 1606, 1523, 1357, 1197, 861 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 3.0 Hz, and 9.9 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 6.5 Hz, and 10 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 1.06 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.6, 147.6, 128.46, 123.49, 73.3, 70.3, 69.8, 56.0, 41.8, 27.4; MS (EI) *m/e* 223 (M+ - 73, 3), 209 (21), 144 (68), 88 (100), 71 (10), 57 (31); Anal. calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 60.81; H, 8.11; N, 9.46. Found: C, 60.72; H, 8.26; N, 9.14.

### 实施例 3

(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇的制备:

(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇(1.946g, 8.1mmol) 溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30mL),  $0^\circ\text{C}$  下加入 TBDMSCl(1.28g, 5.3mmol) 和咪唑(1.4g, 20.6mmol) 混合物搅拌过夜后处理得产品 2.72g. FTIR (KBr) 3344, 2954, 1606, 1525, 1349  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25-8.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.6-7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.65 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 3.77-3.6(dd,  $J = 11.3$  Hz, 2.7 Hz 1H), 3.5-3.45(dd,  $J = 11.3$  Hz, 6.0 Hz 1H), 2.50 (m, 7H), 0.90 (s, 9H), 0.01 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.2, 147.4, 128.0, 123.3, 69.0, 57.1, 41.6, 25.7, 17.9, -5.9; MS (EI)  $m/e$  297( $M^+$ -57, 0.3), 209 (8.2), 202(100). Anal. calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ : C, 57.60; H, 8.53; N, 7.90. Found: C, 57.82; H, 8.18; N, 7.77.

### 实施例 4

(1R, 2R)-3-三苯甲氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇的制备:

(1R, 2R)-2-*N,N*-二甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇 (1.946g, 8.1mmol) 溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50mL),  $0^\circ\text{C}$  下加入三苯基氯甲烷(3.34g, 12mmol) 和三乙氨(2mL) 混合物搅拌过夜后处理得产品 4.8g. FTIR (KBr) 3344, 2954, 1606, 1525, 1349  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09-8.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36-7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 5H), 4.27 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.28(dd,  $J = 10.2$  Hz, 6.4 Hz 1H), 3.01(dd,  $J = 10.7$  Hz, 3.9 Hz 1H), 2.71 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 0.1 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.1, 147.6, 143.6, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.3, 123.7, 87.7, 70.9, 70.6, 58.6, 41.6

### 实施例 5

(1R, 2R)-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇的制备:

(1R, 2R)-2-氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇(2.12g, 10mmol) 和苯甲醛(1.2g, 10.5mmol) 加入甲醇(10mL)中, 再加入  $\text{CuSO}_4$ (0.2g)。混合物回流反应 7hr, 冷却到室温, 过滤, 滤液中加入 THF(10mL)。然后分批加入  $\text{NaBH}_4$ (0.4g)。混合物回流反应 2hr 后冷却, 加入 5% HCl 酸化溶液。用乙醚萃取浓缩, 残余物与  $\text{HCHO}$ (10mL) 和  $\text{HCOOH}$ (10mL)回流反应 8hr。冷却, 用 NaOH 中和。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取,  $\text{NaSO}_4$  干燥 再重结晶纯化后得 1.2g 产品直接下步反应。

### 实施例 6

(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-1-(对硝苯基)-1-丙醇:

(1R, 2R)-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇(632mg) 溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15mL)中, 冷至  $0^\circ\text{C}$  下再加入叔丁基二甲基氯硅烷(300mg, 2mmol)和咪唑(136mg, 2mmol)。混合物反应过夜, 后处理得产品 600mg。FTIR (KBr) 3344, 2972, 1606, 1525, 1348  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 5H), 4.70 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.77-3.55(m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.01 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.6, 147.6, 138.46, 129.2, 128.8, 128.4, 127.7, 123.69, 70.3, 69.8, 60.1, 58.0, 37.5, 26.0, 18.3, -5.4; MS (EI)  $m/e$  415( $M^+$ -15, 0.9), 278 (100), 91(73);

### 实施例 7

(1R, 2R)-3-(三苯基甲氧基)-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-1-(对硝苯基)-1-丙醇:

(1R, 2R)-2-*N*-苄基-*N*-甲氨基-3-对硝苯基-1, 3-丙二醇(380mg, 1.2mmol)溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中, 0°C下加入三苯基氯甲烷(334mg, 1.2mmol)和Et<sub>3</sub>N(0.2mL), 搅拌过夜后分离得产品500mg。mp 58.0 – 59.3 °C; FTIR (KBr) 3314, 2926, 1602, 1521, 1346 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.19 (m, 22H), 4.30 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); <sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.6, 147.6, 143.46, 138.2, 129.3, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.7, 127.4, 123.7, 87.8, 70.5, 69.8, 60.1, 58.0, 37.0; MS (EI) *m/e* 406(M<sup>+</sup>-152, 24.9), 243 (100); Anal. calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 77.42; H, 6.09; N, 5.02. Found: C, 77.26; H, 6.06; N, 4.65.

#### 实施例 8

(1R, 2R)-3-(三苯基甲氧基)-2-*N*, *N*-二甲氨基-1-(苯基)-1-丙醇的合成

(1R, 2R)-2-*N*, *N*-二甲氨基-1-(苯基)-1,3-丙二醇 (1.95g, 10mmol) 溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL), 0°C下加入三苯基氯甲烷(3.33g, 12mmol)和三乙氨(2mL) 室温搅拌过夜后处理得产品4.0g. FTIR (KBr) 3344, 2954, 1609, 1525, 1349 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26-7.06 (m, 20H), 4.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 10.2 Hz, 6.4 Hz 1H), 3.51 (dd, *J* = 10.7 Hz, 3.9 Hz 2H), 2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 6H); <sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.6, 138.9, 128-129(16 C), 125.7-126.6(4 C), 84.9, 72.9, 68.6, 69.6, 49.6, 39.6.

#### 实施例 9

(1R, 2R)-3-(三苯基甲氧基)-2-*N*, *N*-二甲氨基-1-(对甲磺酰基苯基)-1-丙醇的合成

(1R, 2R)-2-*N*, *N*-二甲氨基-1-(对甲磺酰基苯基)-1,3-丙二醇(5.46g, 20mmol) 溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80mL), 0°C下加入三苯基氯甲烷 (6.8g, 25mmol) 和三乙氨(4mL) 室温搅拌过夜后处理得产品9.10g. FTIR (KBr) 3344, 2954, 1609, 1525, 1349 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.12-7.04 (m, 15H), 4.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.2 Hz, 6.4 Hz 1H), 3.56 (dd, *J* = 10.2 Hz, 6.4 Hz 2H), 2.94 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.38 (s, 6H); <sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.8, 143.0, 138.6, 135.0, 129-126(16C), 84.9, 72.9, 69.6, 68.0, 49.6, 41.0, 39.6.

#### 实施例 10

环丙基乙炔对三氟甲基苯基酮的加成

25°C下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N*, *N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(2.96g, 10mmol)和Zn(OTf)<sub>2</sub> (3.6g, 10mmol)溶于甲苯(10mL)中。再加入NEt<sub>3</sub> (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol)和三氟甲基苯基酮(1.74g, 10mmol)。混合物25°C下反应10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(75% 产率, 99.3%ee), 水相用氢氧化钠中和后回收配体。

#### 实施例 11

#### 环丙基乙炔对 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(3.54g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol), 两小时后加入 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮(2.23g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(60% 产率, 90.1%ee)。

#### 实施例 13 环丙基乙炔对 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(2.96g, 10mmol)和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol), 两小时后加入 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮(2.23g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(60% 产率, 99.1%ee)。

#### 实施例 14

##### 叔丁基乙炔对 2-氨基-4, 5-二氟苯基三氟甲基酮的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-叔丁基二甲基硅氧基-2-*N,N*-二甲氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(354mg, 1mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (0.36g, 1mmol) 溶于甲苯(2mL)中。再加入  $\text{NEt}_3$  (0.21mL, 1.5mmol)。一小时后加入叔丁基乙炔(1.3mL, 12mmol) 和 2-氨基-4, 5-二氟苯基三氟甲基酮(2.3 g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。稀盐酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品。(85% 产率, 94.1%ee)。

#### 实施例 15

##### 苯乙炔对 2-氨基-4, 5-二氟苯基三氟甲基酮的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-3-三苯基甲氧基-2-*N,N*-二苯基-*N*-甲基氨基-1-对硝苯基-1-丙醇(558mg, 1mmol) 和  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (0.36g, 1mmol)溶于甲苯(10mL)中。再加入  $\text{NEt}_3$  (0.21mL, 1.5mmol)。一小时后加入苯乙炔(1.1mL, 12mmol) 和 2-氨基-4, 5-二氟苯基三氟甲基酮(2.3g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和柠檬酸淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品 (67% yield, 55%ee)。

#### 实施例 16

##### 环丙基乙炔对 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮的加成

25°C 下, 氨基醇配体(1R, 2R)-2-甲基-2-*N*-甲基-*N*-苄基-1-苯基-1-乙醇(2.55g, 10mmol) 和  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (3.6g, 10mmol) 溶于甲苯(10mL)中。再加入  $\text{NEt}_3$  (2.1mL, 15mmol)。一小时后加入环丙基乙炔(1.2mL, 12mmol), 两小时后加入 2-氨基-5-氯苯基三氟甲基酮(2.23g, 10mmol)。混合物 25°C 下反应 10hr。饱和氯化铵水溶液淬灭反应。乙酸乙酯萃取。有机相合并干燥后浓缩得产品(51% 产率, 96.1%ee)。